

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΠΜΣ) :

<<Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας ,Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική>>

‘ ‘ Assess the reporting quality of Phase III randomized-controlled trials in patients with Chronic Hepatitis C, based on the CONSORT statement. ’ ’

‘ ‘Αξιολογήστε την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών φάσης III σε ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα Γ ,βάσει της δήλωσης CONSORT. ’ ’

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

Γ.ΜΠΑΚΑΛΟΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

ΧΡ.ΔΟΞΑΝΗ

Ι.ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ : ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

ΛΑΡΙΣΑ , ΕΛΛΑΔΑ , ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

Abstract

Introduction

The reporting quality of randomized controlled phase III trials involving patients with chronic hepatitis C is not known. The **aim** of this study was to assess whether the quality of reference of randomized controlled phase III trials involving patients with chronic hepatitis C was improved, using as a tooling statement CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) before and after its review.

Methods

As a search engine for our research we used the Pubmed database with the following criteria: studies to be randomized controlled phase III, the language to be English and the patients to have chronic hepatitis C . A questionnaire of 25 questions (37 including sub-questions) based on the revised list CONSORT helped us to review the quality of the tests report. The quality evaluation was done by dividing the studies into 2 groups (tests up to 2010/tests from 2011 to date) before CONSORT's revision and post its been reviewed.

Results

There was a significant improvement in 10 of the 37 questions, the statistical difference ($p < 0.05$) in the reference quality between the two periods (tests before 2010 and post 2011 when CONSORT list was updated) was significant.

Conclusion

The revised CONSORT list can improve the quality of the reference of the studies and ultimately enhance its validity.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών φάσης III που περιλαμβάνουν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Γ δεν είναι γνωστή. **Στόχος** αυτής εδώ της μελέτης ήταν λοιπόν, να εκτιμηθεί αν βελτιώθηκε η ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών φάσης III που εμπεριέχουν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Γ χρησιμοποιώντας σαν εργαλείο τη δήλωση CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) πριν και μετά την αναθεώρησή της.

Μέθοδοι

Ως μηχανή αναζήτησης για την έρευνά μας χρησιμοποιήσαμε τη βάση δεδομένων Pubmed με τα εξής κριτήρια : οι μελέτες μας να είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες φάσης III ,η γλώσσα μας να είναι η αγγλική και οι ασθενείς μας να έχουν χρόνια ηπατίτιδα Γ. Ένα ερωτηματολόγιο 25 ερωτήσεων(μαζί με τα υποερωτήματα είναι 37) που βασίζεται στην αναθεωρημένη λίστα ελέγχου CONSORT μας βοήθησε να αξιολογήσουμε την ποιότητα της αναφοράς των δοκιμών .Η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς έγινε χωρίζοντας τις μελέτες μας σε δυο ομάδες (μελέτες μέχρι το 2010 /μελέτες από το 2011 έως σήμερα) ,δηλαδή πριν την αναθεώρηση της CONSORT και μετά.

Αποτελέσματα

Βρέθηκε σημαντική βελτίωση σε 10 από τις 37 ερωτήσεις, δηλαδή υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) στην ποιότητα αναφοράς μεταξύ των δυο περιόδων (πριν το 2010 και από το 2011 και μετά, όπου έχουμε την αναθεωρημένη έκδοση της λίστας CONSORT).

Συμπέρασμα

Η αναθεωρημένη δήλωση CONSORT μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα αναφοράς των μελετών και να ενισχύσει την εγκυρότητα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια στα ιατρικά περιοδικά ο όγκος των διαθέσιμων πληροφοριών έχει αυξηθεί σε σχέση με παλαιότερα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργούνται ορισμένα προβλήματα, όπως για παράδειγμα να υπάρχει βιβλιογραφία η οποία δεν είναι έγκυρη. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χρησιμοποιούνται για να αξιολογήσουμε και να συγκρίνουμε νέες θεραπείες και θα πρέπει να μας παρέχονται πληροφορίες για διάφορα στάδια της έρευνας. Ωστόσο, πολλές είναι οι φορές που αποκρύπτονται σημαντικά στοιχεία που αφορούν είτε το σχεδιασμό της δοκιμής είτε την ανάλυσή της. Σε γενικές γραμμές, όταν η αναφορά δεν είναι σωστή τότε αυτό συνεπάγεται ότι ούτε και οι μέθοδοι θα είναι

σωστές και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα, τα οποία είναι είτε υπερεκτιμημένα είτε είναι προκατειλημμένες εκτιμήσεις που αφορούν τα οφέλη της εκάστοτε παρέμβασης.

Σκεπτόμενοι λοιπόν, κάποιοι αυτή την κατάσταση σχετικά με την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, το 1996 δημιουργήθηκε μια ομάδα επιστημόνων(επιδημιολόγοι, μεθοδολόγοι, κλινικοί δοκιμαστές) και εκδοτών ιατρικών περιοδικών ,η οποία δημοσίευσε μια λίστα ελέγχου από στοιχεία, τα οποία θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνονται σε κάθε δοκιμή για να έχουμε υψηλής ποιότητας αναφορά. Ο κατάλογος ελέγχου είναι γνωστός ως δήλωση CONSORT και αποτελούνταν από 32 στοιχεία και ένα διάγραμμα ροής. Το 2001 κρίθηκε σημαντικό η λίστα CONSORT να αναθεωρηθεί, όπως και έγινε, καθώς ανά τακτά χρονικά διαστήματα πρέπει να εξετάζεται αν επιδέχεται κάποια βελτίωση. Η τελευταία αναθεώρηση και ανανέωση της λίστας έγινε το 2010 και έτσι προέκυψε η CONSORT 2010 λίστα ελέγχου η οποία περιέχει 25 ερωτήσεις (αν συμπεριλάβουμε και τα υποερωτήματα τότε είναι 37). Η δήλωση ,γενικά ,βρήκε αρκετούς υποστηρικτές ,έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και πάνω από 550 περιοδικά την έχουν εγκρίνει και την έχουν ενσωματώσει στην αξιολόγηση τους.

Σχετικά με τη νόσο που εξετάζουμε σε αυτή τη μελέτη , δηλαδή τη χρόνια ηπατίτιδα Γ, είναι αξιοσημείωτο ότι ανακαλύφθηκε το 1989 και προκαλείται από το ιό C της ηπατίτιδας (HCV) που

προσβάλλει το συκώτι. Μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί εμβόλιο ,ωστόσο από το 2011 υπάρχει μια πρόοδος στις ερευνητικές προσπάθειες κατανόησης του κύκλου ζωής του HCV που οδήγησαν στην παραγωγή φαρμάκων και τα οποία εξετάζονται σε κλινικές μελέτες διαφόρων φάσεων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσουμε αν βελτιώθηκε η ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών φάσης III σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Γ χρησιμοποιώντας σαν εργαλείο την αναθεωρημένη λίστα CONSORT 2010 σε σχέση με την αρχική έκδοσή της.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων

Ως μηχανή αναζήτησης για τον εντοπισμό της βιβλιογραφίας αυτής της μελέτης χρησιμοποιήσαμε τη βάση δεδομένων Pubmed. Τα φίλτρα που βάλαμε ήταν τα εξής : γλώσσα αγγλική, 'άνθρωποι', κλινικές μελέτες φάσης III και στην αναζήτηση 'χρόνια ηπατίτιδα Γ τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες'. Όλα τα άρθρα που προέκυψαν μετά την αναζήτηση εξετάστηκαν το κάθε ένα χωριστά για να δούμε αν όντως ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις που είχαμε θέσει. Έτσι κάποια αποκλείστηκαν και καταλήξαμε στον τελικό αριθμό των 86 άρθρων από τα 120(Εικόνα 1). Οι λόγοι αποκλεισμού ήταν είτε γιατί δεν ήταν τυχαιοποιημένες τελικά οι μελέτες ,είτε

γιατί δεν ήταν φάσης III ,είτε γιατί η ηπατίτιδα Γ δεν ήταν χρόνια και είτε γιατί σε κάποια άρθρα δεν είχαμε πρόσβαση.

Για να εξετάσουμε αν βελτιώθηκε η ποιότητα αναφοράς χωρίσαμε τα άρθρα μας σε δυο κατηγορίες. Ως πρώτη σκέψη , η μια ομάδα θα ήταν μελέτες πριν την εμφάνιση της δήλωσης CONSORT, δηλαδή πριν το 1996 και η άλλη ομάδα θα περιείχε αυτές μετά την εμφάνισή της. Ανατρέχοντας ,λοιπόν, στη βιβλιογραφία παρατηρήσαμε ότι δεν υπάρχουν έγγραφα πριν το 1996 που να ικανοποιούν τα κριτήρια που είχαμε βάλει. Οπότε σαν cut-off σημείο πήραμε, εν τέλει ,το 2010 όπου η δήλωση CONSORT αναθεωρήθηκε. Οι ομάδες μας έτσι διαμορφώθηκαν ως εξής : 1^η ομάδα περιείχε μελέτες μέχρι και το 2010 και η 2^η ομάδα από το 2011 έως και σήμερα.

Το γεγονός ότι δεν βρέθηκαν άρθρα πριν το 1996 που να αναφέρονται στη χρόνια ηπατίτιδα Γ μελετών φάσης III είναι τελικά λογικό. Ψάχνοντας κανείς για αυτή την ασθένεια θα διαπιστώσει ότι ανακαλύφθηκε το 1989 οπότε μέχρι το 1996 δεν είχαν προλάβει να ανακαλύψουν πιθανές θεραπείες-φάρμακα για την καταπολέμησή της. Αυτές οι διαδικασίες είναι αρκετά χρονοβόρες καθώς ένα φάρμακο πρέπει να περάσει από αρκετά τεστ και συγκρίσεις για να αποδειχθεί κατάλληλο. Η ανάπτυξη στη θεραπεία άρχισε να διαφαίνεται από το 2011 και μετά, απ' όπου μέσω κλινικών μελετών διαφόρων φάσεων εξετάζεται η παραγωγή φαρμάκων. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί κάποιο εμβόλιο για την καταπολέμηση του ιού.

Η αναθεωρημένη λίστα ελέγχου CONSORT 2010 αποτελείται από 25 ερωτήσεις (μαζί με τα υποερωτήματα είναι 37). Για τα 25 αυτά στοιχεία ελέγξαμε αν έχουν αναφερθεί μέσα στις μελέτες και όχι αν έχουν πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εκάστοτης μελέτης (Πίνακας 1). Σε περιπτώσεις ερωτήσεων όπου δεν είχαμε ξεκάθαρη εικόνα και σαφή απάντηση εντός του άρθρου, οι απαντήσεις μας ήταν αρνητικές.

Πίνακας 1.

Ποσοστό αναφοράς 25 στοιχείων σε ένα σύνολο 86 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών για χρόνια ηπατίτιδα Γ φάσης III κατά τις περιόδους πριν το 2010 (πριν την αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT****) και από το 2011 μέχρι σήμερα (μετά την αναθεώρηση).

Δεδομένα	Συνδυασμός πριν και μετά το 2010 n=86*	Πριν την αναθεώρηση της CONSORT (μέχρι το 2010) n=20	Μετά την αναθεώρηση της CONSORT (από το 2011 μέχρι σήμερα) n=66	Odds ratio και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης**	P-value ***
Τίτλος και περίληψη					
1α. Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	(21)0,24	(8)0,4	(13)0,20	0,368(0,125, 1,084)	0,06
1β. Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων, συμπερασμάτων της δοκιμής	(57)0,66	(8)0,4	(49)0,74	4,324(1,511, 12,37)	0,005
Εισαγωγή					
2α. Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	(85)0,99	(20)1	(65)0,98	-	0,58
2β. Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	(69)0,80	(16)0,8	(53)0,80	1,019(0,291, 3,57)	0,976
Μέθοδοι					

3α.Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος παραγοντικός)συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	(56)0,65	(7)0,35	(49)0,74	5,353(1,833, 15,63)	0,001
3β.Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως κριτήρια καταλληλότητας) ,με αιτιολόγηση	(9)0,10	(2)0,1	(7)0,11	1,068(0,203, 5,603)	0,938
4α.Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	(68)0,79	(17)0,85	(51)0,77	0,60(0,155, 2,328)	0,457
4β.Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	(45)0,52	(11)0,55	(34)0,52	0,869(0,318, 2,374)	0,785
5.Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	(74)0,86	(18)0,9	(56)0,85	0,622(0,125, 3,108)	0,560
6α.Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	(74)0,86	(19)0,95	(55)0,83	0,263(0,032, 2,176)	0,187
6β.Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής ,με αιτίες	(3)0,03	(2)0,1	(1)0,02	0,138(0,012, 1,615)	0,07
7α.Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	(45)0,52	(9)0,45	(36)0,55	1,467(0,537, 4,008)	0,454
7β.Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	(26)0,30	(8)0,4	(18)0,27	0,563(0,198, 1,601)	0,278
Τυχαιοποίηση					
8α.Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	(36)0,42	(6)0,3	(30)0,45	1,944(0,666, 5,681)	0,220
8β.Τύπος τυχαιοποίησης, λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών(όπως χρήση μπλοκ(blocking) και μέγεθος μπλοκ)	(17)0,20	(4)0,2	(13)0,20	0,981(0,280, 3,433)	0,976
9.Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	(11)0,13	(2)0,1	(9)0,14	1,421(0,281, 7,190)	0,670

10.Ποιός δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	(23)0,27	(2)0,1	(21)0,32	4,20(0,891, 19,788)	0,053
11α.Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων(για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις)και πως εφαρμόστηκε	(18)0,21	(1)0,05	(17)0,26	6,592(0,819, 53,039)	0,046
11β.Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	(0)	(0)	(0)	-	-
12α.Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	(80)0,93	(20)1	(60)0,91	-	0,162
12β.Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	(14)0,16	(0)0,0	(14)0,21	-	0,024
Αποτελέσματα					
13α.Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	(72)0,84	(16)0,8	(56)0,85	1,400(0,387, 5,064)	0,607
13β.Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	(51)0,59	(15)0,75	(36)0,55	0,400(0,130, 1,229)	0,103
14α.Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	(48)0,56	(14)0,7	(34)0,52	0,455(0,156, 1,329)	0,145
14β.Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	(3)0,03	(2)0,1	(1)0,02	0,138(0,012, 1,615)	0,070
15.Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	(78)0,91	(18)0,9	(60)0,91	1,111(0,206, 5,990)	0,902
16.Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων(παρανομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες	(68)0,79	(17)0,85	(51)0,77	0,600(0,155, 2,328)	0,457

17α.Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του(όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	(64)0,74	(11)0,55	(53)0,80	3,336(1,145, 9,721)	0,023
17β.Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	(7)0,08	(0)0	(7)0,11	-	0,129
18.Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	(17)0,20	(6)0,3	(11)0,17	0,467(0,147, 1,481)	0,190
19.Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα	(63)0,73	(12)0,6	(51)0,77	2,267(0,782, 6,598)	0,126
Συζήτηση					
20.Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων ,την ανακρίβεια και αν είναι σχετικό την πολλαπλότητα των αναλύσεων	(46)0,53	(3)0,15	(43)0,65	10,59(2,808, 39,965)	0,00
21.Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	(68)0,79	(12)0,6	(56)0,85	3,733(1,219, 11,435)	0,017
22.Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα ,ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	(84)0,98	(20)1	(64)0,97	-	0,431
Άλλες πληροφορίες					
23.Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου	(53)0,62	(4)0,2	(49)0,74	11,529(3,38, 39,315)	0,00
24.Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	(26)0,30	(0)0	(26)0,39	-	0,001
25.Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη(όπως η προμήθεια φαρμάκων),ρόλος των χρηματοδοτών	(26)0,30	(1)0,05	(25)0,38	11,585(1,46, 91,947)	0,005

*Ποσοστό των άρθρων που αναφέρουν το στοιχείο της λίστας CONSORT

**Αναλογία για την αναφορά ενός στοιχείου στην περίοδο μετά το 2010 (μετά την αναθεώρηση)-πριν το 2010(πριν την αναθεώρηση μέχρι και το 2010)

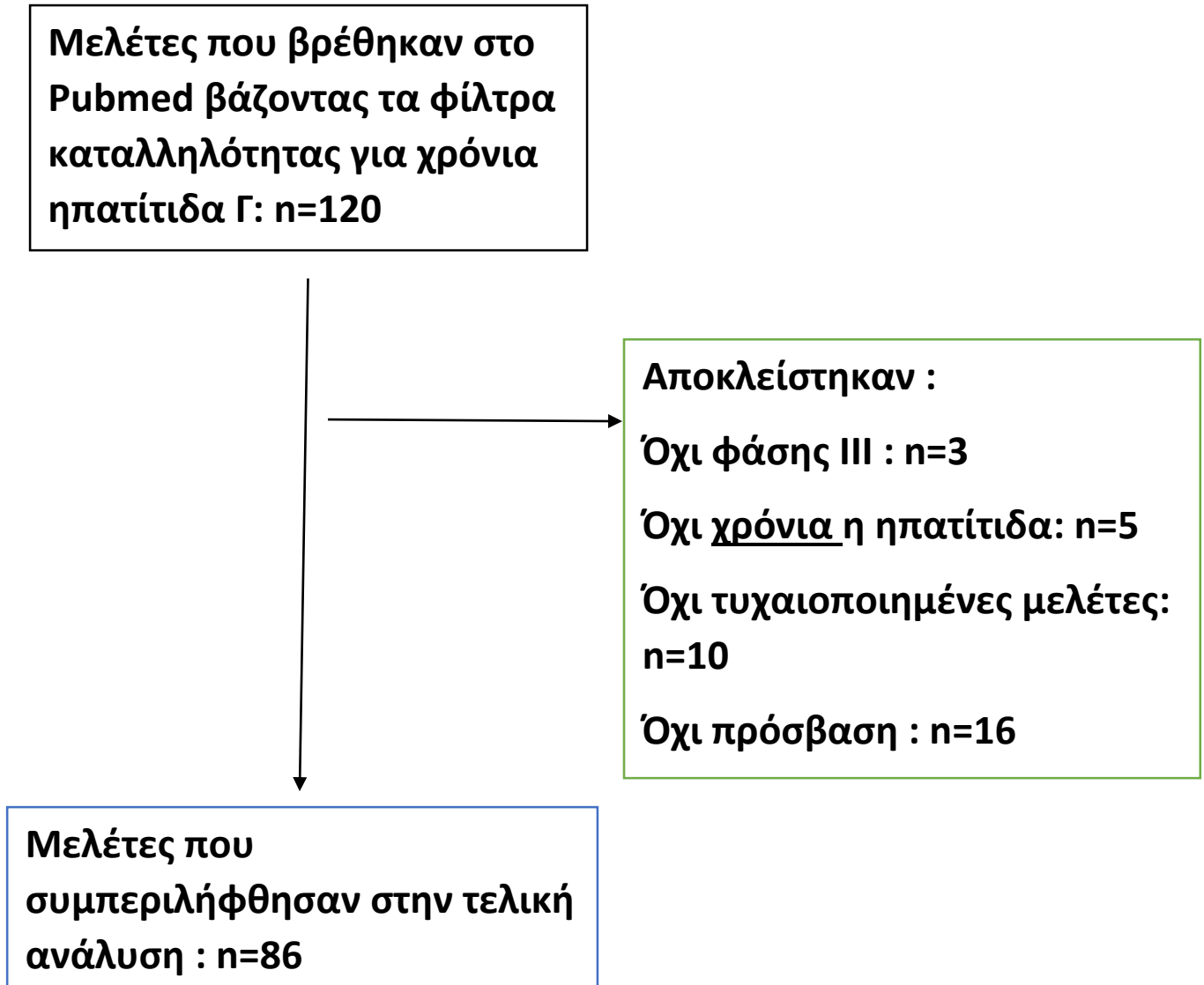
***Τιμές p που προκύπτουν από το χ^2 -τεστ που χρησιμοποιήσαμε για να συγκρίνουμε τις δυο περιόδους

***CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials

Στατιστική Ανάλυση

Για να συγκρίνουμε τις δυο ομάδες χρησιμοποιήσαμε το πρόγραμμα SPSS έκδοση 24. Το τεστ που μας βοήθησε ήταν το χ^2 -τεστ όπου για κάθε ερώτηση εντοπίσαμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των περιόδων : πριν την αναθεώρηση της λίστας CONSORT(μέχρι και το 2010) και μετά(από το 2011 μέχρι σήμερα).Τα σημεία που κοιτάξαμε για την σύγκριση ήταν ο δείκτης πιθανότητας OR(odds ratio) όπως επίσης και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του OR. Ένα αποτέλεσμα του χ^2 -τεστ θεωρούσαμε ότι είναι στατιστικά σημαντικό αν $p\text{-value} < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 1.Διάγραμμα ροής των αναφορών

Πίνακας 2.

Κατανομή άρθρων στα περιοδικά.

Περιοδικά	Ποσοστά άρθρων*	Υποστηρικτές CONSORT **
Hepatology	23.26% (20/86)	yes
The New England Journal of Medicine	18.6% (16/86)	yes
Journal of Hepatology	9.3% (8/86)	yes
Gastroenterology	8.1% (7/86)	yes
TheLancet.com	6.98% (6/86)	yes
Journal of Viral Hepatitis	5.81% (5/86)	no
PLOS ONE	4.65% (4/86)	yes
Others (8)	11.63% (10/86)	yes
Others (9)	11.63% (10/86)	no

*Ποσοστό άρθρων που δημοσιεύονται στο περιοδικό

**Σύμφωνα με τον κατάλογο που υπάρχει στην ιστοσελίδα της CONSORT

Μετά την αναζήτηση στο Pubmed προέκυψαν 120 μελέτες. Εξετάζοντάς τις μία προς μία καταλήξαμε ότι 86 είναι αυτές που πληρούν τα κριτήρια ένταξης και που θα χρησιμοποιήσουμε στην έρευνά μας (Εικόνα 1). Οι υπόλοιπες 34 αποκλείστηκαν και οι λόγοι ήταν οι εξής : 3 μελέτες δεν ήταν φάσης III ,10 δεν ήταν τυχαιοποιημένες ,5 δεν

αφορούσαν χρόνια ηπατίτιδα Γ και σε 16 δεν είχαμε πρόσβαση. Από τις 86 μελέτες που κρατήσαμε 20 εντάχθηκαν στην 1^η ομάδα (πριν την αναθεώρηση της CONSORT λίστας δηλαδή πριν το 2010) και 66 στην 2^η ομάδα (μετά την αναθεώρηση δηλαδή από το 2011 μέχρι σήμερα). Τα άρθρα δημοσιεύτηκαν σε 24 περιοδικά, εκ των οποίων τα 10 δεν ενέκριναν τη δήλωση CONSORT. Η πλειοψηφία των μελετών όμως, δημοσιεύθηκε σε περιοδικά που είναι υποστηρικτές της (Πίνακας 2).

Εξετάζοντας και τις 86 μελέτες μαζί, βρέθηκε ότι 16 από τα 37 στοιχεία αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 50 % των μελετών (Πίνακας 1), όπως η αναγνώριση της μελέτης ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο, αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της μελέτης ή αλλαγές στις εκβάσεις, εξήγηση ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος, δημιουργία ακολουθίας, μηχανισμός απόκρυψης δοκιμής, τυφλοποίηση, μέθοδοι για αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις, γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη, παρουσίαση απόλυτων και σχετικών μεγεθών επίδρασης, που μπορεί να είναι προσβάσιμο το πρωτόκολλο της δοκιμής και πηγές χρηματοδότησης.

Οι 72 από τις 86 αναφορές δεν έδωσαν καμία πληροφορία για αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις όπως επίσης και 77 από τις 86 για παρουσίαση απόλυτων και σχετικών μεγεθών επίδρασης. Όμοια, αναφορά για το πού μπορεί να είναι προσβάσιμο το πρωτόκολλο της δοκιμής έγινε

μόνο στο 30% των μελετών (26/86). Και στις 3 παραπάνω περιπτώσεις έγινε μια μικρή αναφορά στις μελέτες της 2^{ης} ομάδας δηλαδή μετά την αναθεώρηση της λίστας CONSORT. Ωστόσο, σε καμία από τις 86 μελέτες δεν περιγράφηκε ομοιότητα μεταξύ των παρεμβάσεων.

Τα στοιχεία που αναφέρθηκαν στο 90% των μελετών ήταν το επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής, στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των ομάδων, ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κάθε ομάδας και συνεπής ερμηνεία με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες.

Αφού συγκρίναμε τις δυο περιόδους, βρέθηκε ότι σημαντική βελτίωση ($p < 0,05$) είχαμε σε 10 από τα 37 στοιχεία (27%). Τα στοιχεία αυτά ήταν: δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής, περιγραφή του σχεδιασμού δοκιμής συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων, μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις, για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση αποτελέσματα για κάθε ομάδα και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, περιορισμοί της δοκιμής, γενικευσιμότητα των ευρημάτων, αριθμός καταχώρησης και όνομα μητρώου δοκιμών, πού μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό

πρωτόκολλο της δοκιμής και τέλος, πηγές χρηματοδότησης και ρόλος των χρηματοδοτών.

Όλα τα παραπάνω ,είναι πιθανότερο να αναφερθούν στην περίοδο μετά το 2010, δηλαδή μετά την αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT , αν βγάλουμε εκτός τις μεθόδους για πρόσθετες αναλύσεις και πού μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, όπου αυτά τα δύο στοιχεία αναφέρονται αποκλειστικά στην δεύτερη περίοδο (βλ. OR στον Πίνακα 1). Σε αρκετά στοιχεία σημειώθηκε μια βελτίωση στην αναφορά μετά την αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT το 2010 ,ωστόσο αρκετά ήταν κι αυτά όπου παρατηρήθηκε μια μικρή μη στατιστικά σημαντική μείωση όπως το επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής ,στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν ,ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες ,κριτήρια καταλληλότητας κ.α.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη μελέτη μας. Αρχικά ,χρησιμοποιήσαμε ως μηχανή αναζήτησης μόνο το Pubmed ,που είναι η πιο συχνά επιλεγόμενη ιατρική βάση δεδομένων, ενώ θα μπορούσαμε να κάνουμε και μια αναζήτηση στη Cochrane για να έχουμε επιπλέον υλικό. Αυτό, βέβαια, απαιτούσε επιπλέον χρόνο. Επίσης, θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν προκατάληψη το γεγονός ότι η γλώσσα που βάλαμε στα φίλτρα μας ήταν μόνο η

αγγλική παρόλο που μόνο το 0,8% των άρθρων που μας ενδιέφεραν ήταν σε άλλη γλώσσα. Ακόμα , το ότι δεν επαληθεύσαμε τις πληροφορίες από τα πρωτόκολλα των μελετών είναι και αυτό ένας περιορισμός, αφού δεν αξιολογήθηκε έτσι η ποιότητα των μεθόδων των δοκιμών. Αυτό ισχύει στην περίπτωση που οι μέθοδοι έχουν δημοσιευτεί στο εκάστοτε άρθρο. Παρατηρήθηκε ,επίσης, διαφορά στον αριθμό των άρθρων που συγκρίθηκαν στις δυο ομάδες (1^η ομάδα είχε 20 άρθρα και η 2^η 66). Παρόλα αυτά ,τα αποτελέσματά μας είναι έγκυρα καθώς χρησιμοποιήσαμε ένα εργαλείο για την αξιολόγηση των μελετών ,την δήλωση CONSORT 2010.

Σκοπός της μελέτης μας ,ήταν να εντοπίσουμε οποιαδήποτε βελτίωση στην αναφορά των στοιχείων της δήλωσης CONSORT μετά την αναθεώρησή της, ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα και η εγκυρότητα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Βρέθηκε ότι, η ποιότητα αναφοράς των μελετών φάσης III που αφορούσαν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Γ, βελτιώθηκε αλλά όχι στο μέγιστο βαθμό, μετά την αναθεώρηση της CONSORT λίστας. Αυτό το συμπεραίνουμε από το γεγονός ότι, παρόλο που βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε αρκετά στοιχεία της δήλωσης (όπως η περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής ,ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων κ.α), υπήρχαν και άλλα τόσα στοιχεία τα οποία δεν είχαν καμία μεταβολή (όπως ο τύπος τυχαιοποίησης, οι συνθήκες και οι τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα κ.α).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα μελέτη μάς έδειξε ότι, μετά την αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT υπήρξε κάποια βελτίωση στην ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών φάσης III σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Γ. Επομένως, σε τακτά χρονικά διαστήματα θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναθεώρησης της δήλωσης. Αυτό θα βοηθήσει σε περαιτέρω βελτιώσεις και θα προσθέσει μεγαλύτερη εγκυρότητα στις μελέτες. Τέλος, καλό θα ήταν η δήλωση CONSORT να γνωρίσει και άλλους υποστηρικτές (περιοδικά, συγγραφείς) και να γίνει το κίνητρο για μελέτες με καλύτερη ποιότητα αναφοράς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, Everson GT, Heo J, Gerken G, Yoffe B, Towner WJ, Bourliere M, Metivier S, Chu CJ, Sievert W, Bronowicki JP, Thabut D, Lee YJ, Kao JH, McPhee F, Kopit J, Mendez P, Linaberry M, Hughes E, Noviello S; HALLMARK-DUAL Study Team, 2014 Nov. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 384(9954):1597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61059-X. Epub 2014 Jul 28.
2. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, Chen PJ, Han KH, Mohsin A, Rodriguez-Torres M, Rugina S, Bakulin I, Lawitz E, Shiffman ML, Tayyab GU, Poordad F, Kamel YM, Brainsky A, Geib J, Vasey SY, Patwardhan R, Campbell FM, Theodore D, 2014 Feb. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*, 146(2):442-52.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.012. Epub 2013 Oct 12.
3. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, Nyberg L, Brown RS Jr, Hézode C, Rizzetto M, Paraná R, De Meyer S, De Masi R, Luo D, Bertelsen K, Witek J, 2014 Mar. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 146(3):744-753.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.047. Epub 2013 Dec 4.
4. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M, 2014 Jun. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*, 146(7):1669-79.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.051. Epub 2014 Mar 3.
5. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M, 2014 Aug. Simeprevir

with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 384(9941):403-13. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60494-3. Epub 2014 Jun 4.

6. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M, 2014 Aug. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 384(9941):414-26. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9. Epub 2014 Jun 4.

7. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W, 2015 Oct. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*, 386(10003):1537-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9. Epub 2015 Oct 5.

8. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M, 2015 Jun. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 15(6):645-53. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70099-X. Epub 2015 Apr 8.

9. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, Nelson D, Nader F, Hunt S, 2014 Apr. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *J Hepatol*, 60(4):741-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.006. Epub 2013 Dec 11.

10. Zeuzem S, DeMasi R, Baldini A, Coate B, Luo D, Mrus J, Witek J, 2014 Jun. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *J Hepatol*, 60(6):1112-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.013. Epub 2014 Jan 29.

11. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C, Reesink HW, Weiland O, Nader F, Hunt SL, 2014 Aug. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *J Hepatol*, 61(2):228-34. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.003. Epub 2014 Apr 5.

12. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, Zeuzem S, Sarrazin C, Moreno C, Ouzan D, Maevskaya M, Calinas F, Morano LE, Crespo J, Dufour JF, Bourlière M, Agarwal K, Forton D, Schuchmann M, Zehnter E, Nishiguchi S, Omata M, Kukulj G, Datsenko Y, Garcia M, Scherer J, Quinson AM, Stern JO; STARTVerso1 Study Group, 2015 Jun. STARTVerso1: A randomized trial of faldaprevir plus pegylated interferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection. *J Hepatol*, 62(6):1246-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.024. Epub 2015 Jan 2.

13. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Verbinnen T, Scott J, Jessner W, 2015 Jan. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 15(1):27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71002-3. Epub 2014 Dec 5.

14. Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S, 2014 May. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*, 49(5):941-53. doi: 10.1007/s00535-014-0949-8. Epub 2014 Mar 14.

15. Aggarwal J, Vera-Llonch M, Donepudi M, Suthoff E, Younossi Z, Goss TF, 2015 Jan. Work productivity among treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection receiving telaprevir combination treatment. *J Viral Hepat*, 22(1):8-17. doi: 10.1111/jvh.12227. Epub 2014 Feb 16.
16. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, Fried M, Yang JC, Ding X, Pang PS, McHutchison JG, Pound D, Reddy KR, Marcellin P, Kowdley KV, Sulkowski M, 2015 Jul. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*, 62(1):25-30. doi: 10.1002/hep.27890. Epub 2015 Jun 1.
17. Flisiak R, Shiffman M, Arenas J, Cheinquer H, Nikitin I, Dong Y, Rana K, Srinivasan S, 2016 Oct. A Randomized Study of Peginterferon Lambda-1a Compared to Peginterferon Alfa-2a in Combination with Ribavirin and Telaprevir in Patients with Genotype-1 Chronic Hepatitis C. *PLoS One*, 11(10):e0164563. doi: 10.1371/journal.pone.0164563. eCollection 2016.
18. Manns MP, McCone J Jr, Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, Bacon B, Bourliere M, Sulkowski MS, Bruno S, Balart L, Bronowicki JP, Kwo P, Poordad F, Felizarta F, Reddy KR, Helmond FA, Sings HL, Pedicone LD, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Vierling JM, 2014 May. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int*, 34(5):707-19. doi: 10.1111/liv.12300. Epub 2013 Oct 9.
19. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators, 2014 Apr. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370(16):1483-93. doi: 10.1056/NEJMoa1316366. Epub 2014 Apr 11.
20. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B, 2014 Apr. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 370(17):1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561. Epub 2014 Apr 10.
21. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR; PEARL-III Study; PEARL-IV Study, 2014 May. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, 370(21):1983-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402338. Epub 2014 May 4.
22. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW; ION-3 Investigators, 2014 May. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*, 370(20):1879-88. doi: 10.1056/NEJMoa1402355. Epub 2014 Apr 10.
23. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators, 2014 May. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370(20):1889-98. doi: 10.1056/NEJMoa1402454. Epub 2014 Apr 11.
24. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Fornis X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B, 2014 May. ABT-

- 450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, 370(21):1973-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402869. Epub 2014 Apr 11.
25. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators, 2015 Dec. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*, 373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610. Epub 2015 Nov 16.
26. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators, 2015 Dec. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*, 373(27):2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612. Epub 2015 Nov 17.
27. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, Marcellin P, Welzel TM, Hyland R, Ding X, Yang J, Knox S, Pang P, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Symonds W, McHutchison JG, Mangia A, Gane E, Mizokami M, Pol S, Afdhal N, 2015 Jul. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*, 62(1):79-86. doi: 10.1002/hep.27826. Epub 2015 May 9.
28. Rembeck K, Waldenström J, Hellstrand K, Nilsson S, Nyström K, Martner A, Lindh M, Norkrans G, Westin J, Pedersen C, Färkkilä M, Langeland N, Buhl MR, Mørch K, Christensen PB, Lagging M, 2014 Jun. Variants of the inosine triphosphate pyrophosphatase gene are associated with reduced relapse risk following treatment for HCV genotype 2/3. *Hepatology*, 59(6):2131-9. doi: 10.1002/hep.27009. Epub 2014 Apr 25.
29. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Focaccia R, Foster GR, Horban A, Lonjon-Domanec I, Coate B, DeMasi R, Picchio G, Witek J, 2014 Apr. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology*, 58(6):1897-906. doi: 10.1002/hep.26437. Epub 2013 Oct 17.
30. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL, 2015 Jun. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*, 61(6):1798-808. doi: 10.1002/hep.27724. Epub 2015 Mar 18.
31. Zeuzem S, Flisiak R, Vierling JM, Mazur W, Mazzella G, Thongsawat S, Abdurakhmanov D, Van Kinh N, Calistru P, Heo J, Stanciu C, Gould M, Makara M, Hsu SJ, Buggisch P, Samuel D, Mutimer D, Nault B, Merz M, Bao W, Griffel LH, Brass C, Naoumov NV; ESSENTIAL II Study Group, 2015 Oct. Randomised clinical trial: alisporivir combined with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection (ESSENTIAL II). *Aliment Pharmacol Ther*, 42(7):829-44. doi: 10.1111/apt.13342. Epub 2015 Aug 4.
32. Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R, Rasenack JW, Kryczka W, Lee CM, Bain VG, Pianko S, Patel K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG; ACHIEVE-2/3 Study Team, 2010 Oct. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*, 139(4):1267-76. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.062. Epub 2010 Jul 1.
33. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S, 2005 Aug. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 129(2):522-7. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.008.

34. Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, Rustgi VK, Rodriguez-Torres M, Bacon BR, Grigorescu M, Tice AD, Lurie Y, Cianciara J, Muir AJ, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG; ACHIEVE-1 Study Team, 2010 Oct. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology*, 139(4):1257-66. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.066. Epub 2010 Jun 27.
35. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, Barnes E, Brainard DM, Massetto B, Lin M, Han B, McHutchison JG, Subramanian GM, Cooper C, Agarwal K; BOSON Study Group, 2015 Nov. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*, 149(6):1462-70. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.043. Epub 2015 Aug 4.
36. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR, 2005 Sep. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*, 43(3):425-33. doi: 10.1016/j.jhep.2005.04.009.
37. Puoti M, Zanini B, Quinzan GP, Ravasio L, Paraninfo G, Santantonio T, Rollo A, Artioli S, Maggiolo F, Zaltron S, Raise E, Mignani E, Resta F, Verucchi G, Pastore G, Suter F, Carosi G; MASTER HIV/HCV Co-Infection Study Group, 2004 Aug. A randomized, controlled trial of triple antiviral therapy as initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Hepatol*, 41(2):312-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.04.016.
38. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM, 2012 Oct. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol*, 57(4):821-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.014. Epub 2012 Jun 19.
39. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, Motoc A, Arama V, Shaw D, Tornai I, Sasadeusz J, Dalgard O, Sullivan D, Liu X, Kapoor M, Campbell A, Podsadecki T, 2016 Jan. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*, 64(1):19-28. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.015. Epub 2015 Aug 29.
40. Bruno S, Sewpaul P, Russo ML, Boccaccio V, Almasio PL, Giannini EG, 2015 Oct. 12 weeks of interferon-based therapy is feasible in patients with hepatitis C-related cirrhosis and thrombocytopenia: A post hoc analysis of eltrombopag studies. *Diq Liver Dis*, 47(10):864-8. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.006. Epub 2015 Jun 25.
41. Hayashi N, Nakamuta M, Takehara T, Kumada H, Takase A, Howe AY, Ludmerer SW, Mobashery N, 2016 Apr. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase III study. *J Gastroenterol*, 51(4):390-403. doi: 10.1007/s00535-015-1120-x. Epub 2015 Sep 25.
42. Akpo EI, Sbarigia U, Wan G, Kleintjens J, 2015 Dec. Determinant Factors of the Direct Medical Costs Associated with Genotype 1 Hepatitis C Infection in Treatment-Experienced Patients. *Drugs R D*, 15(4):335-49. doi: 10.1007/s40268-015-0109-5.
43. Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM, Neumann AU, Ferrari C, Missale G, Haagmans BL, Schalm SW, Zeuzem S, Negro F, Verheij-Hart E, Hellstrand K; DITTO-HCV Study Group, 2006 Oct. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 194(7):895-903. Epub 2006 Aug 29.

44. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, Lagging M, Negro F, Zeuzem S, Ferrari C, Pawlotsky JM, Neumann AU, Schalm SW, de Knecht RJ; DITTO-HCV Study Group, 2012 Jan. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterol*, 12:11. doi: 10.1186/1471-230X-12-11.
45. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, El Khoury AC, Poordad F, Bronowicki JP, Elbasha EH, 2013 Apr. Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: a US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infect Dis*, 13:190. doi: 10.1186/1471-2334-13-190.
46. Rembeck K, Maglio C, Lagging M, Christensen PB, Färkkilä M, Langeland N, Buhl MR, Pedersen C, Mørch K, Norkrans G, Hellstrand K, Lindh M, Pirazzi C, Burza MA, Romeo S, Westin J; NORDynamIC group, 2012 Sep. PNPLA 3 I148M genetic variant associates with insulin resistance and baseline viral load in HCV genotype 2 but not in genotype 3 infection. *BMC Med Genet*, 13:82. doi: 10.1186/1471-2350-13-82.
47. Berger KL, Scherer J, Ranga M, Sha N, Stern JO, Quinson AM, Kukolj G, 2015 Oct. Baseline Polymorphisms and Emergence of Drug Resistance in the NS3/4A Protease of Hepatitis C Virus Genotype 1 following Treatment with Faldaprevir and Pegylated Interferon Alpha 2a/Ribavirin in Phase 2 and Phase 3 Studies. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(10):6017-25. doi: 10.1128/AAC.00932-15. Epub 2015 Jul 20.
48. Askarieh G, Alsiö A, Pugnale P, Negro F, Ferrari C, Neumann AU, Pawlotsky JM, Schalm SW, Zeuzem S, Norkrans G, Westin J, Söderholm J, Hellstrand K, Lagging M; DITTO-HCV and NORDynamIC Study Groups, 2010 May. Systemic and intrahepatic interferon-gamma-inducible protein 10 kDa predicts the first-phase decline in hepatitis C virus RNA and overall viral response to therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 51(5):1523-30. doi: 10.1002/hep.23509.
49. Bacon BR, Shiffman ML, Mendes F, Ghalib R, Hassanein T, Morelli G, Joshi S, Rothstein K, Kwo P, Gitlin N, 2009 Jun. Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after nonresponse to pegylated interferon/ribavirin: DIRECT results. *Hepatology*, 49(6):1838-46. doi: 10.1002/hep.22871.
50. Benhamou Y, Afdhal NH, Nelson DR, Shiffman ML, Halliman DG, Heise J, Chun E, Pockros PJ, 2009 Sep. A phase III study of the safety and efficacy of virmidine versus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: VISER1 results. *Hepatology*, 50(3):717-26. doi: 10.1002/hep.23073.
51. Chan HL, Ren H, Chow WC, Wee T; Interferon beta-1a Hepatitis C Study Group, 2007 Aug. Randomized trial of interferon beta-1a with or without ribavirin in Asian patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 46(2):315-23. doi: 10.1002/hep.21683.
52. Chung RT, Poordad FF, Hassanein T, Zhou X, Lentz E, Prabhakar A, Di Bisceglie AM, 2010 Dec. Association of host pharmacodynamic effects with virologic response to pegylated interferon alfa-2a/ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 52(6):1906-14. doi: 10.1002/hep.23947. Epub 2010 Nov 9.
53. Heathcote EJ, James S, Mullen KD, Hauser SC, Rosenblatt H, Albert DG Jr, 1999 Aug. Chronic hepatitis C virus patients with breakthroughs during interferon treatment can successfully be retreated with consensus interferon. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*, 30(2):562-6. doi: 10.1002/hep.510300202.
54. Sarrazin C, Hendricks DA, Sedarati F, Zeuzem S, 2001 Aug. Assessment, by transcription-mediated amplification, of virologic response in patients with chronic hepatitis C virus treated with peginterferon alpha-2a. *J Clin Microbiol*, 39(8):2850-5. doi: 10.1128/JCM.39.8.2850-2855.2001.
55. Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, Ohtsuki M, 2013 Aug. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol*, 40(8):587-95. doi: 10.1111/1346-8138.12199. Epub 2013 Jun 5.

56. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Céron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team, 2004 Dec. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(23):2839-48. doi: 10.1001/jama.292.23.2839.
57. Lagging M, Askarieh G, Negro F, Bibert S, Söderholm J, Westin J, Lindh M, Romero A, Missale G, Ferrari C, Neumann AU, Pawlotsky JM, Haagmans BL, Zeuzem S, Bochud PY, Hellstrand K; DITTO-HCV Study Group, 2011 Feb. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*, 6(2):e17232. doi: 10.1371/journal.pone.0017232.
58. Alsiö Å, Rembeck K, Askarieh G, Christensen PB, Färkkilä M, Langeland N, Buhl MR, Pedersen C, Mørch K, Haagmans BL, Nasic S, Westin J, Hellstrand K, Norkrans G, Lagging M, 2012. Impact of obesity on the bioavailability of peginterferon- α 2a and ribavirin and treatment outcome for chronic hepatitis C genotype 2 or 3. *PLoS One*, 7(5):e37521. doi: 10.1371/journal.pone.0037521. Epub 2012 May 24.
59. Cai Q, Zhang X, Lin C, Shao X, Guan Y, Deng H, Wei M, Huang M, Ren Z, Lu L, Mei Y, Xu M, Zhu J, Shi H, Lin G, Liu Y, Hu F, Luo Q, Lan Y, Guo F, Zhao Z, Gao Z, 2015 Oct. 24 versus 48 Weeks of Peginterferon Plus Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 6 Chronically Infected Patients with a Rapid Virological Response: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *PLoS One*, 10(10):e0140853. doi: 10.1371/journal.pone.0140853.
60. Kronenberger B, Herrmann E, Micol F, von Wagner M, Zeuzem S, 2004. Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology*, 40(6):1442-9. doi: 10.1002/hep.20487.
61. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, Redman R, 2015 Oct. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*, 62(4):1037-46. doi: 10.1002/hep.27972. Epub 2015 Aug 25.
62. Kumada H, Mochida S, Suzuki F, Chayama K, Karino Y, Nakamura K, Fujimoto G, Howe AY, Ludmerer SW, Mobashery N, 2016 Oct. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 (GT1b) infection: Phase 3 studies. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(10):1674-1683. doi: 10.1111/jgh.13328.
63. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, Schiff E, Davis M, Ruane P, Younes Z, Kalmeijer R, Sinha R, Peeters M, Lenz O, Fevery B, De La Rosa G, Scott J, Witek J, 2016 Aug. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*, 64(2):370-80. doi: 10.1002/hep.28467. Epub 2016 Mar 22.
64. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group, 2008 Jun. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*, 47(6):1837-45. doi: 10.1002/hep.22253.
65. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S, Stuart K, Tse E, McPhee F, Bhore R, Jimenez-Exposito MJ, Thompson AJ, 2016 May. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*, 63(5):1430-41. doi: 10.1002/hep.28473. Epub 2016 Mar 4.
66. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, Khomutjanskaja N, Dienes HP, Roskams T, Goldin R, Hehnke U, Inoue H; European SNMC Study Group, 2012 Aug. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepat*, 19(8):537-46. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. Epub 2012 Feb 24.

67. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Häussinger D, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Schmidt WN, Jacobson IM, Bárcena R, Schiff ER, Shaikh OS, Bacon B, Marcellin P, Deng W, Esteban-Mur R, Poynard T, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Gordon SC, 2013 Aug. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon α -2b or peginterferon α -2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat*, 20(8):524-9. doi: 10.1111/jvh.12074. Epub 2013 Mar 3.
68. De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, Sullivan JC, Bartels DJ, Kieffer TL, Zeuzem S, Picchio G, 2012 Dec. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*, 56(6):2106-15. doi: 10.1002/hep.25962.
69. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators, 2011 Mar. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364(13):1207-17. doi: 10.1056/NEJMoa1009482.
70. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators, 2011 Mar. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494.
71. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team, 2011 Jun. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 364(25):2405-16. doi: 10.1056/NEJMoa1012912.
72. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team, 2011 Jun. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 364(25):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa1013086.
73. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ, 2013 May. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 368(20):1878-87. doi: 10.1056/NEJMoa1214853. Epub 2013 Apr 23.
74. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR; POSITRON Study; FUSION Study, 2013 May. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 368(20):1867-77. doi: 10.1056/NEJMoa1214854. Epub 2013 Apr 23.
75. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators, 2014 May. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*, 370(21):1993-2001. doi: 10.1056/NEJMoa1316145. Epub 2014 May 4.
76. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS Jr, Charlton M; ASTRAL-4 Investigators, 2015 Dec. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*, 373(27):2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614. Epub 2015 Nov 16.

77. Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K, Weiland O, 2007 Feb. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol*, 42(2):247-55. doi: 10.1080/00365520600955526.
78. Riggs MM, Bergsma TT, Rogers JA, Gastonguay MR, Subramanian GM, Chen C, Devalaraja M, Corey AE, Sun H, Yu J, Stein DS, 2012 Apr. Population pharmacokinetics and exposure-response of albinterferon alfa-2b. *J Clin Pharmacol*, 52(4):475-86. doi: 10.1177/0091270011399576. Epub 2011 May 6.
79. Salmerón J, Diago M, Andrade R, Pérez R, Solá R, Romero M, de la Mata M, Granados R, Ruiz-Extremera A, Muñoz de Rueda P, 2007 Feb. Induction doses of interferon-alpha-2a in combination with ribavirin and/or amantadine for the treatment of chronic hepatitis C in non-responders to interferon monotherapy: a randomized trial. *J Viral Hepat*, 14(2):89-95. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00771.x.
80. Waldenström J, Färkkilä M, Rembeck K, Norkrans G, Langeland N, Mørch K, Pedersen C, Rauning Buhl M, Nieminen U, Nuutinen H, Alsö Å, Holmström L, Jungnelius R, Lund K, Rubensson A, Torell E, Westin J, Lagging M, 2016 Mar. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience. *Scand J Gastroenterol*, 51(3):337-43. doi: 10.3109/00365521.2015.1087588. Epub 2015 Sep 29.
81. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, Afdhal NH, Sings HL, Pedicone LD, Koury KJ, Sniukiene V, Burroughs MH, Albrecht JK, Brass CA, Jacobson IM; SPRINT-2 Trial Investigators, 2013 Mar. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*, 57(3):974-84. doi: 10.1002/hep.26096. Epub 2013 Feb 11.
82. Tong MJ, Reddy KR, Lee WM, Pockros PJ, Hoefs JC, Keefe EB, Hollinger FB, Hathcote EJ, White H, Foust RT, Jensen DM, Krawitt EL, Fromm H, Black M, Blatt LM, Klein M, Lubina J, 1997 Sep. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*, 26(3):747-54. doi: 10.1002/hep.510260330.
83. Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, Donepudi M, Bayliss M, Goss T, Younossi Z, 2013 Jul. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Aliment Pharmacol Ther*, 38(2):124-33. doi: 10.1111/apt.12354. Epub 2013 Jun 3.
84. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Schalm SW, Verheij-Hart E, Negro F, Missale G, Neumann AU, Hellstrand K; DITTO-HCV Study Group, 2007 Jan. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat*, 14(1):29-35. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00777.x.
85. Wilder JM, Jeffers LJ, Ravendhran N, Shiffman ML, Poulos J, Sulkowski MS, Gitlin N, Workowski K, Zhu Y, Yang JC, Pang PS, McHutchison JG, Muir AJ, Howell C, Kowdley K, Afdhal N, Reddy KR, 2016 Feb. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: A retrospective analysis of phase 3 data. *Hepatology*, 63(2):437-44. doi: 10.1002/hep.28334. Epub 2015 Dec 18.
86. Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knysz B, Lueth S, Zarebska-Michaluk D, Janczewska E, Ferenci P, Diago M, Zignego AL, Safadi R, Baruch Y, Abdurakhmanov D, Shafran S, Thabut D, Bruck R, Gadano A, Thompson AJ, Kopit J, McPhee F, Michener T, Hughes EA, Yin PD, Noviello S, 2016 Mar. Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J Gastroenterol*, 22(12):3418-31. doi: 10.3748/wjg.v22.i12.3418.

